

**UNIVERZITA KARLOVA v PRAZE  
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

**Kateřinská 32, 121 08 Praha 2, Česká republika, tel.: 224 961 111, E-mail: office@lf1.cuni.cz**

---

**SROVNÁNÍ ZPŮSOBŮ PODÁVÁNÍ NORADRENALINU  
PŘI KARDIOCHIRURGICKÝCH VÝKONECH  
VYUŽÍVAJÍCÍCH MIMOTĚLNÍ OBĚH**

**(diplomová práce)**

**Autor: Markéta Samková**

**Vedoucí diplomové práce: Ing. Igor Vykydal**

**Pracoviště: II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie**

**PRAHA 2008**

## **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že jsem absolventskou práci vypracovala samostatně, všechny použité prameny jsem uvedla v seznamu použité literatury a souhlasím s případným použitím své práce pro potřeby školy.

.....

podpis autora

## **Abstrakt**

Samková, Markéta – Srovnání způsobů podávání noradrenalinu při kardiochirurgických výkonech využívajících mimotělní oběh

1. lékařská fakulta UK Praha 2, Kateřinská 32

Vedoucí práce : Ing. Igor Vykydal

Smyslem této práce je porovnat dva způsoby podávání hormonu noradrenalinu během kardiochirurgických výkonů využívajících mimotělní oběh. Oba porovnávané způsoby kontinuálního a bolusového podání jsou v praxi běžně využívány k regulaci hodnot krevního tlaku, není však jednoznačně určeno, který je výhodnější.

Práce je rozdělena na dvě části – na teoretickou a na praktickou část. Teoretická část je věnována stručnému popisu systému mimotělního oběhu včetně jeho zapojení a vedení, anatomickému a fyziologickému popisu ovlivňování krevního tlaku a vlivu mimotělního oběhu na tyto přirozené regulační mechanismy. Praktická část je věnována metodickému popisu výzkumu, popisu použitých prostředků a statistickému zhodnocení dvou skupin patientských dat, z nichž bylo u jedné využito kontinuálního a u druhé bolusového způsobu podávání noradrenalinu.

Cílem práce je zjištění, zda jeden z těchto dvou způsobů regulace krevního tlaku není pro pacienta výhodnější z hlediska pooperačního udržování vazomotorického tonu a následné délky rekonvalescence.

## **Abstract**

Samková, Markéta – Comparison of noradrenalin medication during cardio surgeries using extracorporeal circulation

1. lékařská fakulta UK Praha 2, Kateřinská 32

Head of the work : Ing. Igor Vykydal

The theme of this thesis is a comparison of two methods of medication a noradrenalin hormone during surgeries using extracorporeal circulation. Both of these methods - continuous and bolus medication are common used in praxis to regulate blood pressure, but it is not uniquely determined which one is more convenient.

The thesis has two parts - theoretical and practical research. The theoretical part is concerned with the brief description of extracorporeal circulation technique, including its connection, conduct, anatomical and physiological description of affection of blood pressure and influence of extracorporeal circulation over natural regulation mechanisms. The practical part is concerned with methodical description of the research, description of used tools and statistic evaluation of two groups of patients (each group was medicated via different method - continuous and bolus).

The goal of this thesis is to discover, if any of these two methods of controlling the blood pressure is not more convenient regarding the after surgery keeping vasomotoric tonus and the length of convalescence.

## Obsah

1. Úvod a cíl.....	6
2. Teoretická část.....	7
2.1. Krevní tlak.....	7
2.2. Mímotělní oběh.....	8
2.2.1. Součásti systému MO.....	9
2.2.2. Vedení MO.....	12
2.3. Regulace krevního tlaku.....	13
2.3.1. Místní regulační systémy.....	14
2.3.2. Centrální regulační systémy.....	15
2.3.3. Regulace systémového – perfúzního tlaku během MO.....	19
3. Praktická část.....	21
3.1. Metodika.....	23
3.2. Použité pomůcky a prostředky.....	25
3.3. Výsledky.....	27
4. Diskuze.....	30
5. Závěr.....	32
6. Seznam použité literatury.....	33
7. Seznam příloh.....	34

# 1. Úvod a cíl

Kardiochirurgické výkony využívající mimotělní oběh jsou v současnosti prováděny již zcela běžně. Po dobu operace mimotělní oběh nahrazuje funkci srdce a plic a umožňuje tak chirurgům provádět složité výkony na zastaveném srdci. Princip mimotělního oběhu spočívá v gravitačním odtoku krve z organismu do žilního rezervoáru, odkud je krev pumpou poháněna přes oxygenátor, kde je okysličována, zpět do pacientova těla. Obsluha systému je technicky náročná, její součástí je krom obsluhy samotného přístroje a sledování mnoha fyziologických parametrů i podávání některých léků a také regulace krevního tlaku.

Standardně je k regulaci krevního tlaku v průběhu mimotělního oběhu užíván hormon noradrenalin, jehož vazokonstrikční účinek na hladké svalstvo cév celého organismu umožňuje téměř okamžitě zvyšovat krevní tlak. V praxi je noradrenalin podáván do systému mimotělního oběhu dvěma způsoby – bolusově a kontinuálně. Velké tlakové výkyvy při bolusovém způsobu podávání vedou k domněnce, zda nedochází k negativnímu ovlivnění vazomotorického tonu pacienta. Porovnání vlivu obou metod podávání noradrenalinu na pooperační stav pacienta je cílem této práce.

V teoretické části jsem popsala systém mimotělního oběhu včetně jeho zapojení a vedení, anatomického a fyziologického popisu ovlivňování krevního tlaku a vlivu mimotělního oběhu na tyto přirozené regulační mechanismy. Praktická část je věnována metodickému popisu výzkumu, popisu použitých prostředků a statistickému zhodnocení dvou skupin patientských dat, z nichž bylo u jedné využito kontinuálního a u druhé bolusového způsobu podávání noradrenalinu.

Výzkum jsem dělala na II. chirurgické klinice kardiovaskulární chirurgie Všeobecné fakultní nemocnice pod vedením ing. Igora Vykydala, kterému bych tímto chtěla poděkovat za jeho cenné rady a podněty.

## 2. Teoretická část

### 2.1. Krevní tlak

Srdce spolu s cévami vytváří krevní oběh, kde je krev poháněna dvěma sériově uspořádanými pumpami do systémového oběhu (levá komora) a plicního oběhu (pravá komora). Činnost srdce je založena na rytmickém střídání relaxace (diastola) a kontrakce (systola) svaloviny komor. Během diastoly se komory plní krví a během systoly ji vypuzují do velkých tepen – pravá do plicnice a levá do aorty. Do komor přitéká krev ze srdečních síní, kam se dostává z velkých žil. Systola síní předchází systole komor a tak síně fungují jako pomocná čerpadla napomáhající plnění komor. Směr toku krve je zajištěn jednosměrným otevíráním srdečních chlopní. V systole i diastole lze rozlišit jednotlivé fáze srdečního cyklu podle tlakových a objemových změn v srdečních dutinách – buď se mění tlak v komorách, ale objem zůstává stejný, nebo se naopak mění objem komor při malé změně tlaku. Existují tedy dvě fáze systoly:

1) *fáze izovolumické kontrakce* – roste tlak v komorách, objem se nemění

2) *ejekční (vypuzovací) fáze* – tlak v komorách se téměř nemění, objem se zmenšuje  
a dvě fáze diastoly:

1) *fáze izovolumické relaxace* – klesá tlak komor, objem se nemění

2) *plnicí fáze* – tlak komor se nemění, objem roste

Za normálních podmínek činí objem komory na konci diastoly asi 130 ml, této náplni komory odpovídá tepový objem (množství krve, které komora vypudí při jedné systole) asi 70 ml, počet stahů za minutu je v klidu 70-80. Změny ve velikosti tepového objemu v závislosti na venózním návratu slouží především k udržení odpovídající úrovně cirkulace. Zdravé srdce je schopné měnit množství přečerpané krve ve velkém rozsahu. Minutový srdeční výdej (množství krve, které jedna komora přečerpá za minutu) se může v případě potřeby zvýšit více než pětikrát oproti klidové úrovni, kdy činí asi 5 l/min. [1]

$$\text{MINUTOVÝ VÝDEJ} = \text{TEPOVÝ OBJEM} \times \text{SRDEČNÍ FREKVENCE}$$

Funkcí velkých tepen arteriální části systémového oběhu je dopravit krev pod tlakem do tkání a přeměnit její nárazový tok z levé komory na kontinuální proud. Tato funkce,

nazývaná funkcí pružníku, je zajišťována elasticitou tepenné stěny – kinetická energie krve vyvržené z levé komory roztáhne aortu a přemění se na potenciální elastickou energii její stěny. Po odtoku hlavního proudu krve způsobí elastické síly aortální stěny návrat do jejich původních rozměrů a krev obsažená v rozšíření je vypuzena směrem od srdce. Setrvačnost krve způsobí, že vypuzený tepový objem vyvolá v aortě přechodné zvýšení tlaku, které se nazývá tlakový pulz.

Křivka průběhu tlaku v aortě nejprve vzrůstá, po dosažení maximální hodnoty následuje pokles, který je nejprve prudký, na začátku diastoly mírně stoupne a vytváří tzv. dikrotickou vlnu, poté rovnoměrně pomalu klesá až do začátku další ejekční fáze. Hodnota tlaku však díky elasticitě tepen a perifernímu odporu neklesne až k nule, ale zůstává i na konci diastoly poměrně vysoká. Nejvyšší dosažená hodnota během systoly se nazývá systolický tlak ( $TK_S$ ) a jeho hodnota závisí hlavně na práci levé komory a funkci pružníku, nejnižší hodnota, na niž tlak krve klesne v průběhu diastoly je diastolický tlak ( $TK_D$ ), jehož hodnota je určována především periferním odporem. Průměrná hodnota tlaku krve za celou srdeční akci se nazývá střední tlak ( $TK_{STR}$ , MAP – mean arterial pressure) a protože diastola trvá déle než systola, blíží se více tlaku diastolickému, a to tím více, čím dále od srdce je tlak měřen. Hodnota středního tlaku je také ovlivňována srdeční frekvencí, protože zvýšení srdeční frekvence zkracuje diastolu více než systolu. (S) Přesně je střední krevní tlak (MAP) určen minutovým srdečním výdejem (MV) a úhrnným periferním odporem, podílejí se na něm hlavně arterioly a také větší tepny, kapiláry a venuly (celková periferní rezistence – TPR) podle vzorce:

$$MAP = MV \times TPR$$

Celková periferní rezistence je součtem hodnot odporů paralelních cévních okruhů v mozku, v koronárním řečišti, v ledvinách, ve splachnické oblasti, ve svalech, v kůži a v ostatních tkáních. Výsledná celková rezistence je střední hodnotou mezi vazokonstrikcí a vazodilatací v orgánech a tkáních. [2]

## 2.2. Mímotělní oběh

Mímotělní oběh (MO – viz. příloha č. 1. obr. č. 1) je komplexní metoda, která přímým spojením krevního oběhu pacienta se zevně umístěným technologickým zařízením umožňuje po určitou dobu zcela nahradit činnost srdce a plic v základních funkcích:



- krevní oběh
- výměna krevních plynů
- udržování acidobazické rovnováhy vnitřního prostředí
- regulace teploty.

Metoda mimotělního oběhu (MO) byla vyvinuta a slouží především k provádění kardiochirurgických zákroků na srdci a hrudní aortě. Základní funkcí MO je zabezpečit po dobu srdeční zástavy perfúzi organismu okysličenou krví a zároveň odvést z tkání produkty tkáňového metabolismu. Podmínkou zabezpečení dostatečné perfúze orgánů nemocného během MO je udržení adekvátního minutového průtoku a perfúzního tlaku. Nároky na velikost minutového výdeje (spotřebu kyslíku v organismu) jsou různé a závisí na tělesném povrchu pacienta, na jeho stáří a aktuální teplotě organismu. Průtok během MO se kalkuluje v hodnotách kolem  $2,4 \text{ l.m}^2/\text{min}$ , s klesající teplotou organismu je možné průtok snižovat. Při *nedostatečném průtoku* krve je organismus ohrožen hypoxií, při *vysokém průtoku* stoupá v hadicovém systému MO kinetická energie krevních částic a může docházet k jejich mechanickému poškozování. [3]

### 2.2.1. Součásti systému MO

V této kapitole se věnuji stručnému popisu součástí mimotělního oběhu (MO) užívaných na našem pracovišti a tedy i použitých ve výzkumu.

Okruh pro MO se skládá z následujících základních součástí (viz příloha č. 1 obr. č.1): Žilní krev je sváděna pomocí gravitace dvoustupňovou **žilní kanylou**, zavedenou do pravé srdeční síně (parciální MO), nebo dvěma jednostupňovými kanylami, které jsou přes pravou srdeční síň zavedeny do horní a dolní duté žíly (totální MO).

**Žilní linkou** napojenou na kanylu je krev vedena do tuhého **žilního rezervoáru** (otevřený systém). Ten je umístěn před arteriální pumpou a plní funkci zásobárny krve celého systému. Nízké uložení rezervoáru oproti poloze pacienta na operačním stole (několik desítek cm) umožňuje gravitační drenáž krve z dutých žil nebo pravé srdeční síně. Objem rezervoáru (4000ml) umožňuje korigovat případné výkyvy mezi přítokem krve z pacienta a potřebami aktuálního minutového průtoku. Svojí konstrukcí je rezervoár uzpůsoben k odstraňování makro i mikrobublin (odpěňovací část z vrstev polyuretanové pěny a silikonu), součástí rezervoáru jsou vstupy pro připojení přídatných sání (ze srdeční dutin, z celého operačního pole) a systém kohoutů a

hadiček pro přímou aplikaci léků do žilní krve. Kvůli nebezpečí vypumpování rezervoáru jsou standartně používány hlídače hladin, které v případě nedostatečné náplně automaticky brzdí činnost pumpy.

Z rezervoáru je krev vedena přes **rotační válečkovou pumpu** do oxygenátoru. Základem pumpy je elektromotor, jenž pohání rotor se dvěma válečky, které jsou proti sobě v opačné poloze (180°). Válečky rotují v pevné kleci – statoru, k jejímž stěnám komprimují vloženou hadici, kterou protéká krev. Vlastní mechanická část zařízení tedy nikdy nepřichází do styku s krví. Velikost průtoku krve je dána šířkou a délkou hadice vložené do statoru a počtem otáček rotoru. Nastavením okluze se rozumí nastavení přítlačné síly válečků rotoru čerpadla, kterou je tlačena vložená hadice ke statoru. Příliš velká okluze způsobuje nadměrnou kompresi hadice ve statoru pumpy, a tím i nadměrnou mechanickou destrukci krevních elementů a nadměrné opotřebení vložené hadice. Nedostatečná okluze způsobuje nedostatečný průtok krve pumpou. Po celou dobu užití přístroje musí být k dispozici záložní zdroj elektrického proudu, přístroj musí být navíc vybaven klikami pro ruční pohon rotoru.

**Membránový oxygenátor** je v okruhu MO zařazen vždy za arteriální pumpou, protože jeho větší rezistence vyžaduje transport krve pod určitým tlakem. Materiálem pro výrobu membrány je mikroporézni polypropylen, z něj jsou vyrobeny kapiláry o vnitřním průměru 200-280 mikronů a o síle stěny 25-50 mikronů a o velikosti povrchu mezi 1,7 m<sup>2</sup>- 2,5 m<sup>2</sup>. Tato dutá vlákna jsou pospojována a umístěna do pevné schránky, kde vytvářejí síť napodobující plicní řečiště. Krev teče vně dutých vláken jedním směrem, uvnitř vláken v opačném směru proudí směs plynů. Stěna membrány obsahuje mikropóry menší než 1 mikron, které neumožňují prostup ani plynů ani krevních elementů a plazmy membránou. Průniku tekutiny mikropóry brání povrchové napětí, které zabezpečí dostatečnou difuzní kapacitu membrány jak pro O<sub>2</sub> tak pro CO<sub>2</sub>. Po několika hodinách (6 hod) použití však dochází ke snižování funkční kapacity mikroporézni membrán v důsledku kondenzace vodní páry a současnému průniku plazmy.

Při vedení MO je teplota krve cirkulující systémem a pacientem regulovaná pomocí **výměníku tepla**, který je součástí každého oxygenátoru. Ten bývá umístěn v žilní sekci oxygenátoru (před okysličovací jednotkou) z důvodu snížení rizika uvolňování mikrobublin plynů z krve, ke kterému by mohlo docházet při ohřívání kyslíkem saturované krve. Na jedné straně výměníku proudí krev, na druhé straně v protisměru voda, obě tekutiny jsou neprodyšně odděleny tepelně vodivým materiálem. Jako

kvalitní tepelné vodiče a zároveň dostatečně hemokompatibilní materiály jsou používány anodizovaný hliník, nerezová ocel nebo plasty. Zdrojem teplé a studené vody jsou **tepelné jednotky**, které jsou spojeny hadicemi s oxygenátorem.

K eliminaci korpuskulárních nebo plynových embolů různého původu se používá **arteriální filtr** (viz. příloha č. 2 obr. č. 4). Je složen z mikroporézní síťkoviny, materiálem pro výrobu je polyester. Filtr je vložen do tepenné linky MO za oxygenátor. Je výš než je nejvyšší bod oxygenátoru (v případě, že by byl níž, nedošlo by k úniku vzduchových bublin z oxygenátoru) a musí být pevně fixován v neměnné poloze tak, aby nedocházelo k uvolňování mikrobublin, které mohou být i po dokonalém odvzdušnění filtru fixovány na jeho stěnách ve výtokové části. Průtok krve filtrem je veden tak, aby krev tekla nejprve po určité spirále, obvykle shora dolů, a potom protékala vlastní filtrační membránou. Při změně směru toku krve se z ní odstředivými silami mikrobublina vzduchu uvolňují a hromadí se v nejvyšší části filtru, kde je výstup ukončený trojcestným kohoutem. Tenkou hadičkou je vrchol filtru spojen s žilním rezervoárem, do kterého jsou mikrobublina odváděny.

Návrat okysličené krve do tepenného systému pacienta je zabezpečován **tepennou kanylou** napojenou na tepennou linku obsahující arteriální filtr a bezpečnostní detektor bublin. Ten v případě průniku vzduchu do tepenné linky zastaví činnost pumpy. Tepenná kanyla je nejužším místem celého systému MO, vysoké rychlosti toku krve mohou poškodit vnitřní stěnu tepny nebo uvolnit ateromatózní pláty, které mohou embolizovat. Výrobci kanyl proto doporučují zvolit takový rozměr kanyly, aby ani při maximálním předpokládaném průtoku nebyla překročena hodnota 100mmHg. Obvyklým místem pro zavedení tepenné přívodné kanyly je vzestupná aorta, další možností pro zavedení je femorální, ilická, podklíčková nebo axilární tepna. Přívodná hadice těsně před kanylou musí být nejvyšším místem tepenné linky.

Z přídatných systémů nejužívanější **systém pro krevní kardioplegii** slouží k zábraně ischemických poškození myokardu během operace. Principem krevní kardioplegie je podávání studeného roztoku krve a kardioplegického roztoku v poměru 4:1 do kořene aorty nebo do koronárního sinu za účelem srdeční zástavy (zpomalí se metabolismus myokardu). Základem zařízení pro podávání krevní kardioplegie je výměník tepla fungující na principu kovové spirály kolem níž ve vzájemně odděleném systému protékají krev a tepelnou jednotkou ochlazovaná voda. Dvě hadice, z nichž jedna přivádí okysličenou krev a druhá kardioplegický roztok, jsou umístěny do čerpadla, za

jehož rotorem se spojují v jednu, která po průchodu výměníkem tepla vede směs krve a roztoku přímo k pacientovi. [4]

Všechny součásti MO, které přicházejí do styku s krví, jsou vyrobeny z nesmáčivých, netoxických hemokompatibilních materiálů potažených heparinem, který zabraňuje tvorbě krevních sraženin. Celé hadicové sety včetně dalších popsaných komponent jsou dodávány vcelku ve sterilních obalech a jsou určeny výhradně na jedno použití.

### 2.2.2. Vedení MO

Před započítím operace je třeba provést výpočty tělesného povrchu a průtoku během MO, na základě kterých je zvolen vhodný oxygenátor, velikosti kanyl a předpokládaný objem náplně systému pro MO. Používá se zde princip hemodiluce, který spočívá v napuštění náplně do systému MO v takovém objemu, aby po jejím smísení s krví pacienta klesl hematokrit. Zředěná krev proniká do kapilární sítě organismu s menším odporem a tím se zlepšuje tkáňová perfuze. Standardně se do primární náplně dává 1500 ml fyziologického roztoku, 200 ml manitolu, 20 ml 20% MgSO<sub>4</sub>, 5000 U heparinu a preventivní dávka antibiotik, dle potřeb pacienta dochází k případným obměnám.

Příprava přístroje pro MO probíhá umístěním hadicového setu, kontrolou funkce všech modulů, připojením centrálního zdroje plynů, monitoru, připojením a nastavením tepelných jednotek. Po naplnění systému je třeba nastavit okluze a poklepem na hadice, oxygenátor a arteriální filtr při průtoku systémem odstranit bubliny vzduchu. Po zavedení kanyl a jejich spojení s příslušnými hadicovými linkami je systém připraven k zahájení MO. Nezbytná je dostatečná úroveň antikoagulace, která je zajištěna podáním heparinu do centrální žíly a před jejímž ověřením nesmí být MO spuštěn.

MO začíná na pokyn operujícího chirurga poté, co sejme všechny svorky z hadic v operačním poli. Po stabilizaci kalkulovaného průtoku a přípravě chirurgů k vlastnímu výkonu je přerušen průtok koronárními tepnami umístěním příčné svorky na aortu. Zaznamenává se čas svorky a celkový čas MO.

Kromě funkce samotného systému je v průběhu MO třeba sledovat:

- **systémový - perfuzní tlak** – je měřen nepřímou metodou, neinvazivně, manžetou, obvykle v pětiminutových intervalech, jako srovnávací alternativa přímé kontinuální metody, která měří pomocí speciální intraarteriální kanyly zavedené nejčastěji do arterie radialis. [5]

- **tělesnou teplotu** – aktuální teplota tělesného jádra se měří v distálním jícnu, nasopharyngu, pro sledování periferní teploty se využívá rektum.
- **diurézu** – měří se množství moči odvedené močovou cévkou.
- **hodnoty acidobazické rovnováhy a krevních plynů, hladinu  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$ , krevní obraz (ASTRUP)** – kontinuální snímání doplněné kontrolním standardním vyšetřením po 30ti minutách
- **úroveň heparinizace** – kontrola po 30ti minutách [9]

Aby mohl být MO ukončen, musí být splněna dostatečná doba reperfuze myokardu po sejmutí svorky, pacient musí být dostatečně ohřátý, krátce před očekávaným ukončením MO musí být proveden poslední odběr krve na vyšetření ASTRUP. V případě odchylek od normy se provádí jejich korekce (dodání kalia, krve, bikarbonátu apod.). Srdeční rytmus by měl být sinusový, na EKG by neměly být přítomny známky ischemie myokardu. Po postupném odpojení od systému MO je u pacienta třeba zrušit účinek heparinu podáním jeho antagonisty protaminu.

### 2.3. Regulace krevního tlaku

Udržování stálého středního tlaku krve v tepnách je nezbytné pro optimální perfúzi orgánů za nejrůznějších okolností. Je třeba zajistit nejen jeho minimální úroveň, ale také chránit organismus před příliš vysokými hodnotami tlaku. To předpokládá dynamickou rovnováhu mezi velikostí minutového výdeje srdce a cévního odporu – obě veličiny se neustále, často značně a na sobě nezávisle, mění vlivem psychických, metabolických a fyzikálních podnětů. Organismus má na různých úrovních regulační systémy, jimiž se vyrovnávají náhlé změny tlaku a tak udržují jeho poměrně stálé hodnoty v průběhu dne i noci, v klidu i v činnosti. To platí ve velkém rozsahu 60-180 mmHg středního tlaku.

Regulační systémy ovlivňují funkci a dlouhodobě i skladbu kardiovaskulární soustavy. Ta se mění také při hemodynamických zátěžích nebo s postupujícím věkem – mění se skladba elastických tepen, v nichž přibývá kolagen, mění se tloušťka stěny rezistenčních tepének a s tím i poměr mezi ní a průsvitem, mění se i skladba endotelových buněk a v srdečních komorách přibývá vazivo. [2]

### 2.3.1. Místní regulační systémy

Mezi tyto regulační systémy patří humorální regulační mechanismy, které jsou zastoupeny orgánovou a tkáňovou autoregulací a funkcí endotelových buněk. Jedná se o rychlé krátkodobé regulační mechanismy.

**Orgánové a tkáňové autoregulace** na principu zpětné vazby patří mezi fylogeneticky nejstarší a nejjednodušší. Průtok nutný k zajištění metabolické potřeby závisí na vztahu mezi perfúzním tlakem a cévním odporem:

$$\text{průtok} = \text{perfúzní tlak} / \text{cévní odpor}$$

Při vzestupu nebo poklesu krevního tlaku se mění proudový cévní odpor a průtok se nemění ani při velké tlakové změně. Cévní rezistence je řízena hlavně místními, ale i centrálními mechanismy. K místním patří myogenní reakce na změny tlaku, vazodilatační metabolity a místní působení při nedostatku kyslíku. Nahromadění katabolitů je podnětem pro vazodilataci a tím pro potřebné prokrvení orgánu nebo tkáně. Vazodilatace je vyrovnávána vazokonstrikcí v jiných, v té době nečinných oblastech modulací žilního a tepenného tonu. Přítok krve do srdce a minutový výdej levé komory v normálních poměrech plní řečiště při relativně stálém středním krevním tlaku. Autoregulace krevního průtoku má zvlášť velký význam pro srdce a mozek. Koronární oběh je prakticky nezávislý na centrální regulaci krevního oběhu, při zvýšené srdeční práci vlivem katabolitů stoupá koronární průtok bez ohledu na centrálně řízený tonus sympatické inervace koronárních cév, který působí vazokonstrikčně. Hlavním regulátorem oběhu krve v mozku je katabolit oxid uhličitý. Průtok krve mozkem je udržován tímto autoregulačním mechanismem na poměrně stálé hodnotě v širokém rozmezí změn středního tepenného tlaku 60 – 150 mmHg. Poklesu tlaku vychází arteriální řečiště vstříc snížením periferní rezistence, vzestupu naopak vazokonstrikcí. Největší podřízenost místního oběhu centrální regulaci je např. v kůži. Průtok krve orgány a tkáněmi je také ovlivňován místním působením histaminu, serotoninu a dalších kininů. [2]

**Endotelové buňky** jako celek tvoří jeden z největších a nejaktivnějších orgánů, dospělý člověk jich má asi  $6 \times 10^{13}$ . Jsou ve všech krevních cévách a v endokardu. Endotel je nesmáčivým povrchem oddělujícím krev od cévy, zároveň plní roli vrátého

s mnoha membránovými receptory. Má aktivní antitrombotický vliv, pokud krev proudí normálně, v místech zánětu nebo velkého hydrodynamického stresu tuto klidovou aktivitu přeruší a buňky začnou vytvářet protrombotické a antifibrinolytické mikroprostředí. Endotel také reguluje proud krve sekrecí a přijímáním vazoaktivních látek, které při stimulaci stahují a dilatují určité oblasti. Endotelové buňky vnímají mechanické, hemodynamické a humorální stimuly z proudící krve, reagují na ně tvorbou vazodilatačních a vazokonstrikčních látek působících na hladké svaly v medii i na krevní destičky. Nepřetržitě monitorují cévní homeostázu, udržují vazomotorický tonus, brání tvorbě trombu a podporují fibrinolýzu. Funkce a tvar endotelových buněk závisí na okolní tkáni. Když se např. transplantují cévy na jiné místo, endotelové buňky se přizpůsobí fenotypu nové tkáně. V tepnách jsou stále vystavovány tlaku proudící krve (smykové napětí), na tento mechanický podnět reagují změnou tvaru na eliptický, orientovaný ve směru proudu. Endotelové buňky způsobují relaxaci i konstrikci hladké cévní svaloviny.

Hlavní vazodilatační látkou je endotelem derivovaný relaxační faktor (EDRF) – **NO**. Jeho tvorbu a výdej stimuluje zvýšené smykové napětí cévní stěny, neurotransmitery, hormony i látky produkované destičkami. NO je secernován do nitra cévy i k hladkým cévním svalům. Na luminální straně endotelu tlumí agregaci a adhezi destiček a leukocytů na endotel, v medii uvolňuje hladké svaly. Vazodilatační **prostacyklin** (PG12) je uvolňován endotelovými buňkami smykovým napětím a doplňuje efekt NO. Endotelové buňky v žilách tvoří méně PG12 než tepenný endotel, proto se ucpávají žilní bypassy dříve než tepenné. [6]

Hlavní vazokonstrikční látkou tvořenou endotelem je **angiotenzin II**. Za normálních poměrů je tvorba NO a angiotenzinu II v rovnováze a udržuje základní vazomotorický tonus. Při porušení funkce endotelu se na luminální straně tvoří trombus a v cévě převažuje konstrikce nad dilatací. Významnou vazokonstrikční látkou v endotelu je také **endotelin**. Působí dlouhodobou konstrikci, stimuluje sekreci jiných vazokonstrikčních látek – vazopresinu, reninu, aldosteronu, noradrenalinu – a potencuje jejich efekt. [2]

### 2.3.2. Centrální regulační systémy

Mezi tyto regulační systémy řadíme nervovou a hormonální regulaci krevního tlaku. [2] Tyto mechanismy jsou zprostředkovány vegetativním nervovým systémem, především

sympatikem. [1] Nervový regulační systém upravuje změny tlaku během sekund nebo minut. [2]

Každá buňka reaguje na změny okolního prostředí. Lipoproteiny v buněčné membráně – membránové receptory - představují specifická vazebná místa pro signální molekuly, kterými jsou hlavně neurotransmitery a hormony. Z receptorů vycházejí aferentní signály do centrálního nervového systému, odkud pak eferentní signály stimulují výstupové receptory v membránách buněk a tkání k úpravě krevního tlaku. [2]

Z hormonů působících na tyto receptory jsou nejdůležitější katecholaminy - **hormony dřeně nadledvin - adrenalin a noradrenalin**. Odpověď hladkého svalstva cév na katecholaminy není jednotná a je určována typem přítomných receptorů - alfa či beta. [1] Receptory alfa dělíme na alfa1 a alfa2. Receptorů alfa 1 je v srdci méně než půl procenta všech přítomných receptorů, jejich aktivace má za následek vazokonstrikci rezistenčních cév (arteriol) i artérií většího průsvitu v celém organismu a venokonstrikci hlavně v oblasti kožní a splachnické. Receptory alfa 2 jsou převážně v gangliových buňkách, jejich stimulací se blokuje přenos neurotransmiteru noradrenalinu. Receptory beta tvoří asi 80% receptorů v srdečních komorách, dále se nacházejí ve věnčitých tepnách a v síních v okolí sinoatriálního uzlu. Dělíme je na dva typy: beta 1 a beta 2. Aktivace beta 1 receptorů zvyšuje činnost buněk sinusového uzlu, urychluje vedení vzruchu v síních a stimuluje růst a hypertrofii buněk srdečního svalu. Aktivace beta 2 receptorů rozšiřuje rezistenční cévy v kosterních svalech i věnčité tepny a zvyšuje tak krevní průtok. [2] Aktivace alfa receptorů tedy vyvolává vazokonstrikci, aktivace beta receptorů vazodilataci. Noradrenalin aktivuje pouze alfa receptory, adrenalin receptory alfa i beta, což znamená, že noradrenalin způsobuje vždy vazokonstrikci, adrenalin vyvolává vazokonstrikci v cévách, kde převažují alfa receptory, zatímco v místech zvýšeného výskytu beta receptorů vyvolává vazodilataci. Jsou-li v cévě zastoupeny oba typy receptorů přibližně stejně, záleží na koncentraci adrenalinu. Pro dosažení aktivace beta receptorů stačí jeho menší koncentrace než pro dosažení aktivace alfa receptorů, které však při současné aktivaci obou typů receptorů dominují. Adrenalin tedy v nízkých koncentracích vyvolává vazodilataci, ve vysokých koncentracích vazokonstrikci.

Z hlediska celkové regulace organismu vyvolává adrenalin působením na beta receptory snížení celkového periferního odporu a ovlivněním alfa i beta receptorů současnou redistribucí minutového objemu srdečního (vzestup průtoku v kosterních svalech). Zároveň má však adrenalin vliv i na činnost myokardu vedoucí ke zvýšení



minutového objemu srdečního, čímž se nakonec při vyplavení adrenalinu krevní tlak téměř nemění. Naproti tomu má noradrenalin jediný účinek, a to zvýšení celkového periferního odporu a tím i krevního tlaku. [1]

Zvýšená produkce těchto hormonů dřeně nadledvin je obecnou reakcí na stres způsobovaný mimotělním oběhem, hypovolemií, sníženou teplotou a mělkou anestézií. Jejich produkce stoupá s poklesem teploty a v době, kdy jsou srdce a plíce vyřazeny z oběhu. Plíce navíc hrají hlavní roli v odbourávání noradrenalinu a v průběhu MO, kdy nejsou perfundovány, tedy nemůže k jeho odbourávání docházet, jeho hladina stoupá. Udává se, že koncentrace adrenalinu stoupá v průměru asi desetinásobně, hladina noradrenalinu přibližně čtyřnásobně oproti hodnotám před spuštěním MO. Bylo prokázáno, že sekreci těchto hormonů můžeme snížit vhodně voleným způsobem anestezie a co nejfyziologičtějším vedením MO včetně minimálního chlazení pacienta. Zvýšení hladin katecholaminů přetrvává po určitou dobu i po operaci a v důsledku orgánové vazokonstrikce může způsobovat hypertenzi, snížení minutového srdečního výdeje i poruchu funkce ledvin. [4]

Četné receptory neustále monitorují aktuální stav oběhu, nejznámější jsou **baroreceptorové reflexy**. [1] Při vzestupu tlaků se z baroreceptorů dostane proud impulsů aferentní drahou do prodloužené míchy. Stimulované kardioinhibiční centrum reaguje zvýšenou aktivací vagu a snížením počtu sympatických stimulů k srdci a cévám. Pokles srdeční frekvence i tepového výdeje spolu s arteriolární dilatací sníží krevní tlak k výchozí hodnotě. Při náhlém poklesu tlaku se naopak sníží počet impulsů z receptorů. Z vazomotorického centra se reflexně zvýší frekvence i síla srdečních stahů a vazokonstrikcí stoupá periferní rezistence. Tlakové senzory v karotickém sinu reagují na rozpětí stěny tepovým výdejem nejcitlivěji při středním tlaku 100 mmHg, receptory ve stěně aorty při tlaku asi o 30 mmHg vyšším. Souběžně s baroreceptory regulují krevní tlak receptory v plicním oběhu a v síních. Při jejich stimulaci se zvýší tepový výdej i frekvence stahů. [2]

Do nervové regulace tlaku krve patří také **antidiuretický hormon (ADH) – vazopresin**. Vzniká v hypotalamu, odkud putuje do zadní části hypofýzy. Uvolňuje se nervovými podněty vyslanými z baroreceptorů a především z osmoreceptorů. Osmoreceptory reagují na vzestup koncentrace sodíku v mimobuněčné tekutině a uvolněný ADH zvýší zpětnou resorpci vody v distálních tubulech a ve sběrných

kanálcích ledvin. Ve vyšších koncentracích vazopresin stahuje hladké cévní svaly v mikrocirkulaci a zvyšuje efekt noradrenalinu. [2]

Během mimotělního oběhu dochází až k dvacetinásobnému zvýšení hladiny tohoto hormonu a jeho zvýšené hladiny přetrvávají i po jeho skončení. Hlavním stimulem pro jeho vylučování jsou poměrně značné změny objemu cirkulující tekutiny a značné výkyvy systémového tlaku na začátku MO. [4]

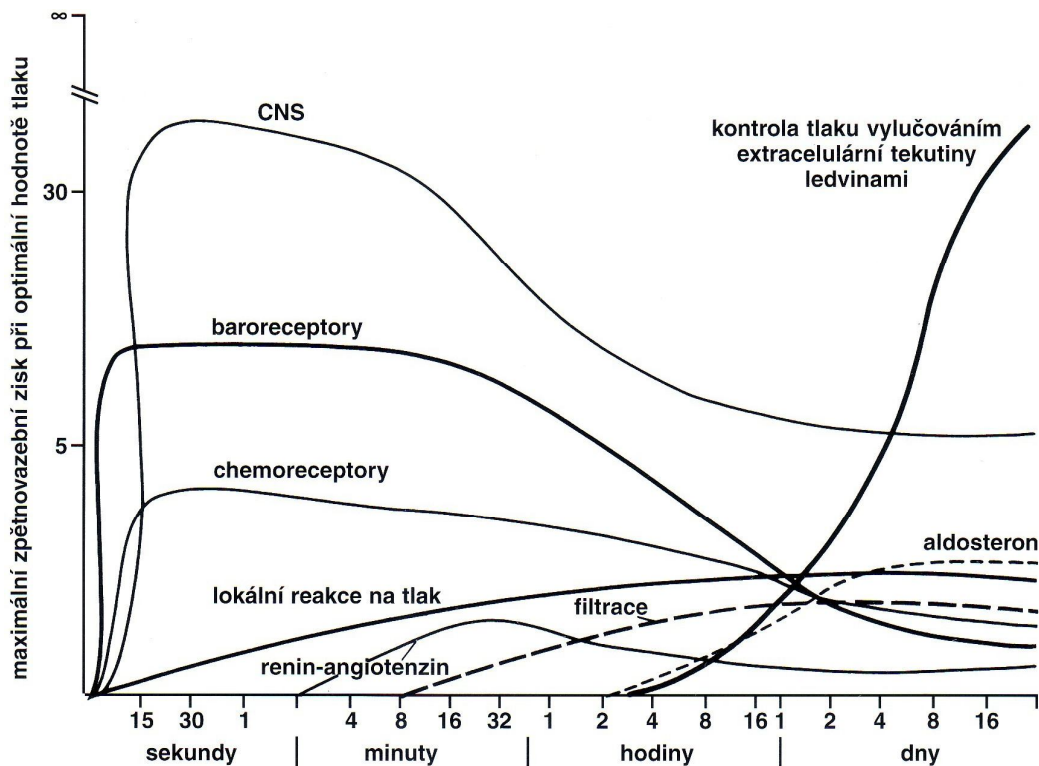
Přechodný vzestup tlaku se upraví reakcí baroreceptorů a osmoreceptorů, zvýšený objem renálním mechanismem regulace objemu tekutin. Jedná se o pomalý dlouhodobý nervový regulační mechanismus řízený systémem **renin-angiotenzin-aldosteron**.

Při poklesu krevního tlaku, objemu krve nebo koncentrace sodíku v plazmě, se sympatickým podnětem vyloučí z ledvin enzym renin. V krvi se renin přemění na angiotenzin I, jehož vazokonstrikční aktivita je minimální. Působením angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) tvořeného endotelovými buňkami vzniká výrazně vazokonstrikční angiotenzin II, který má poločas rozpadu jednu minutu. Asi 90% přeměny angiotenzinu I na angiotenzin II se odehrává v endotelu plicních cév. Stimulací angiotenzinu II v nadledvinách vzniká aldosteron. V buňkách ledvinných tubulů zvyšuje aktivitu sodíkového kanálu a tím resorpci soli a vody. Proto se zvětšuje plazmatický objem a při zvýšeném žilním návratu stoupá minutový výdej srdeční. Reakce cévních svalů na angiotenzin II se mění podle koncentrace sodíku v krvi, je-li nízká, zvýší se sekrece aldosteronu více než vazokonstrikce. Naopak při vysoké koncentraci sodíku je větší vazokonstrikce, ale sekrece aldosteronu je ztlumena. Sekrece aldosteronu nezávisle na hladině angiotenzinu II vznikne při vzestupu koncentrace kalia v krvi. [2]

Bylo prokázáno, že během MO dochází k vzestupu aktivity reninu s následným vzestupem hladin angiotenzinu II a aldosteronu. Zároveň se ukazuje, že vyšší koncentrace těchto látek nemají zásadní vliv na přetrvávající pooperační vazokonstrikci a hypertenzi. [4]

Do nervové regulace zasahují rovněž **reflexy zprostředkované předsíňovými receptory**. Síňové receptory jsou dvojího druhu: receptory A reagují hlavně na zvýšené aktivní napětí ve stěně síní při jejich systole, receptory B na zvýšené pasivní napětí při zvýšení tlaku v síních na konci komorové systoly. Stimulace receptorů B má na vazomotorická centra stejný účinek jako stimulace baroreceptorů – inhibice sympatiku a aktivace parasympatiku. Vazodilatace je výrazná zejména v ledvinách. Zvýšení žilního

návratu (vzestup krevního objemu) vede k většímu roztažení síní, tím ke zvýšené stimulaci receptorů B, ta vyvolá pokles tlaku krve a zvýšení minutového srdečního výdeje. Následuje pokles žilního návratu a zároveň zvýšené prokrvení ledvin, tím se zvýší glomerulární filtrace i průtok krve ledvinami, stoupne tvorba moči a poklesne celkový krevní objem. Stimulace receptorů A naopak aktivuje sympatikus. [1]



Graf znázorňující rychlost regulace krevního tlaku. [2]

### 2.3.3. Regulace systémového – perfúzního tlaku ( MAP) během MO

Názory na hodnotu adekvátního systémového tlaku během MO se liší. Na jedné straně existuje názor, že při dodržení kalkulovaného průtoku ( $2,2 - 2,4 \text{ l.m}^2/\text{min}$  v normotermii) není výška perfúzního tlaku důležitá, na druhé straně jsou pracoviště, kde během MO udržují systémový tlak jako za normálních fyziologických podmínek. Jelikož je srdeční činnost během MO zcela vyřazena, závisí výše perfúzního tlaku na velikosti periferní cévní rezistence organismu a na velikosti průtoku krve z pumpy. Výsledkem této kombinace musí být zajištění adekvátní orgánové perfúze. [4]

Obecně je za dolní hodnotu MAP považována hodnota mezi 40-50 mmHg. Při vedení MO v normotermii nebo při ohřívání jsou doporučeny tlaky nad 50 mmHg. Někteří autoři doporučují udržet minimální hodnotu perfúzního tlaku u nemocných nad 50 let shodnou s věkem pacienta. [4] Příčinou nízkého perfúzního tlaku může být nízká periferní rezistence, nízký průtok z pumpy, nesprávně nastavená okluze válečků pumpy nebo nesprávně zavedená arteriální kanyla. Existují případy, kdy v důsledku nízké periferní rezistence není možné tyto tlaky ani za cenu vysokých dávek vazokonstrikčních látek (noradrenalin) udržet. Bylo však opakovaně prokázáno, že při zachované hodnotě průtoku krve z pumpy nevedou perfúzní tlaky kolem 25 mmHg k poškození CNS [7]. Během operace v MO je totiž průtok krve mozkiem ovládán autoregulačními mechanismy (viz. kap. 2.3.1.), které jsou do jisté míry nezávislé na systémovém arteriálním tlaku. [4] Ledviny dobře tolerují přechodný pokles systémového tlaku na hodnoty kolem 40-50 mmHg za předpokladu zachování dostatečného průtoku krve systémem MO. [8]

Vysoký perfúzní tlak je obvykle odrazem vysoké periferní cévní rezistence, která je reakcí na podání nebo uvolnění katecholaminů (viz. kap. 2.3.2.), na hypotermii, mělkou anestezii a na metabolické faktory. Je-li vysoký perfúzní tlak reakcí na vysokou periferní cévní rezistenci, je třeba vždy počítat se sníženou tkáňovou perfúzí a s následným poškozením organismu. Vždy je tedy nutné dávat i vysoký perfúzní tlak do korelace se spočítaným průtokem. Obecně se doporučuje, aby perfúzní tlak nepřesahoval 100 mmHg, při vyšších tlacích hrozí větší nebezpečí rozpojení systému MO i krvácivých komplikací u pacienta.

V literatuře i v praxi existuje konsensus, že by se optimální perfúzní tlak měl pohybovat v hodnotách mezi 50-75 mmHg při hypotermii, při normotermní perfúzi platí stejné tlakové rozmezí, ale je nutno používat vyšší spočítané průtoky. [4]

### 3. Praktická část

Udržení stabilních hodnot systémového tlaku v průběhu MO může být tedy z několika důvodů velmi obtížné (viz. kap. 2.3.3.). V praxi se ve většině případů setkáváme s nízkými hodnotami perfúzního tlaku, které je třeba medikamentózně regulovat podáváním hormonu noradrenalinu. Jeho účinek je okamžitý a krátkodobý, potřebné množství noradrenalinu je u každého pacienta individuální.

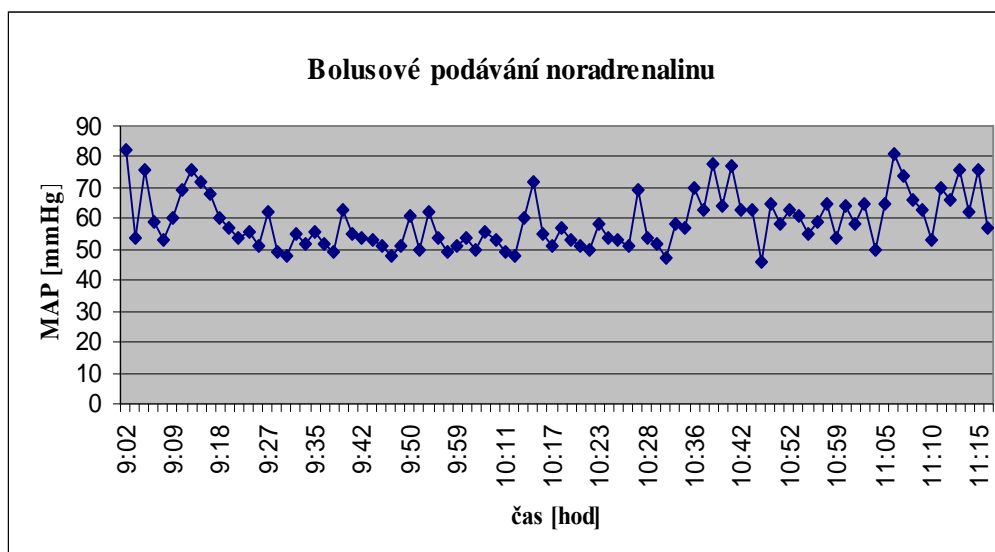
Při spuštění MO je přechodná hypotenze v důsledku velkých přesunů objemů cirkulujících tekutin téměř pravidlem, řeší se přidáním minimálního množství noradrenalinu do primární náplně systému MO. Vyloučíme-li vlastní zavinění (špatně nastavená okluze, nesprávně zavedená arteriální kanyly apod.), je následná hypotenze v průběhu MO běžně vyvolána nízkou periferní rezistencí (reakce na hemodiluci) a zvyšování systémového tlaku na přijatelnou hodnotu 50-75 mmHg (přesná hodnota záleží na stavu pacienta) provádíme průběžným podáváním noradrenalinu. Indikací k vyšším hodnotám systémového tlaku je např. ledvinná nedostatečnost či zúžení arterie carotis. U pacientů bez těchto komplikací je při normotermii tlak udržován kolem 50 mmHg, v okamžiku, kdy chirurg sejme svorku z aorty, se v rámci reperfuze myokardu doporučuje zvednout hladinu systémového tlaku nad 70 mmHg, což je patrné na grafu č. 2. (str. 23) [9]

Noradrenalin podáváme buď běžnějším způsobem – bolusově (viz. příloha č. 3. obr. č. 6), kdy si do 20ml injekční stříkačky naředíme 1 mg noradrenalinu a fyziologický roztok v poměru 1:9; anebo kontinuálně (viz. příloha č. 3. obr. č. 7), kdy je do perfuzoru vložena 50ml injekční stříkačka, ve které je naředěn noradrenalin v poměru daném vzorcem:

$$NOR(mg) = 3x \text{ hmotnost pacienta (kg)} / 100$$

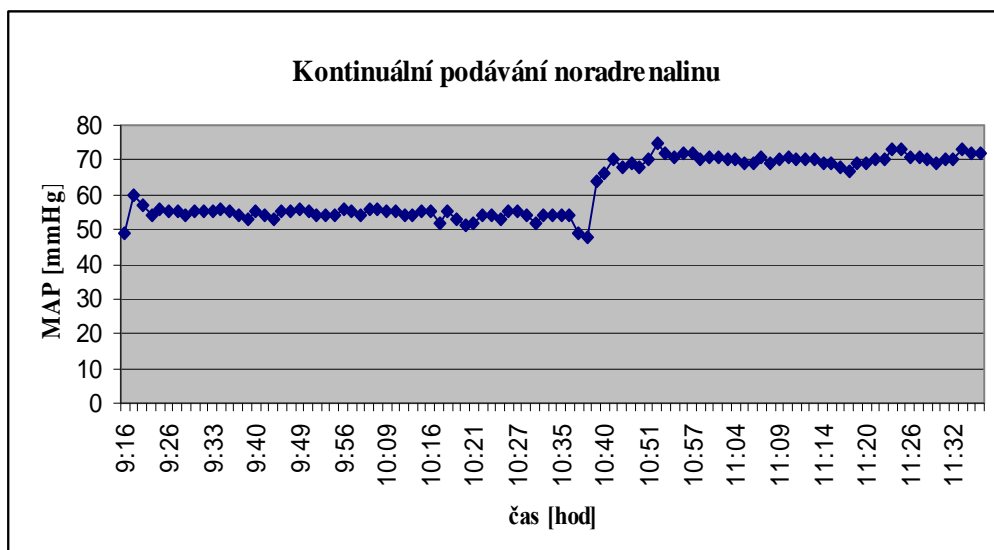
Výběr způsobu podávání není nijak určen, záleží na zvyku pracoviště, doposud nebyla vypracována žádná studie, která by jeden z přístupů z jakýchkoliv důvodů upřednostňovala. Při bolusovém podávání dochází k velkým tlakovým výkyvům v důsledku nepravidelnosti a nepřesnosti v množství podaného noradrenalinu, jehož aplikaci pouze přibližně odhadujeme podle momentálních tlakových hodnot. (graf č. 1 – viz. str. 22) Naproti tomu kontinuální podávání pomocí perfuzoru nám umožňuje udržovat systémový tlak na stálých hodnotách (graf č. 2 – viz. strana 23).

Nepravidelná křivka při bolusovém podání vede jednoznačně k pochybnostem, zda výkyvy tlakových hodnot během MO ovlivňují celkové tlakové regulační mechanismy. V kapitole 2.3.2. je popsáno, že hladina noradrenalinu při MO přirozeně stoupá v důsledku stresu až na čtyřnásobnou hodnotu, plíce, které se velkou měrou podílejí na jeho odbourávání, jsou v průběhu MO zcela vyřazeny z funkce, zvýšená hladina tedy přetrvává ještě několik hodin po operaci. To poukazuje na vysokou hladinu noradrenalinu i bez přídatného podávání. Jakékoliv další množství, které je ve většině případů kvůli udržení systémového tlaku nezbytné, by mělo být podáno šetrně a pokud možno v minimální potřebné dávce. Navíc nepravidelné dávky noradrenalinu zvyšují nároky na endotel a produkci angiotenzinu II a endotelinu, opakovaná nerovnoměrná vazokonstrikce narušuje rovnováhu důležitou pro udržení základního vazomotorického tonu. Také udržení tlakových hodnot nad 70 mmHg po sejmutí svorky je při tomto způsobu podávání obtížnější. (graf č. 1)



Graf č. 1 – bolusové podávání noradrenalinu

Oproti tomu kontinuální podávání noradrenalinu udržuje činnost endotelu na přibližně stálé úrovni, nedochází k opakovanému narušování vazomotorické rovnováhy, vazokonstrikce je ustálena díky perfuzorem regulovanému neměnnému minimálnímu množství noradrenalinu. Udržení žádoucích posvorkových hodnot tlaků je ve srovnání s bolusovým podáváním jednodušší. (graf č. 2)



Graf č. 2 – kontinuální podávání noradrenalinu

Smyslem této práce je porovnat tyto dva způsoby udržování adekvátních hodnot systémového krevního tlaku – kontinuální a bolusové podávání hormonu noradrenalinu, a jejich dopad na pooperační stav pacienta z hlediska hemodynamické stability. Snahou je potvrdit domněnku, že i přes velké vlivy mimotělního oběhu na různé složky regulace systémového tlaku (viz. kap. 2.3.) je šetrnější metoda kontinuálního podání noradrenalinu patrná, a tedy pro pacienta přínosná.

### 3.1. Metodika

Od listopadu 2007 do května 2008 jsem na II. chirurgické klinice kardiovaskulární chirurgie VFN sbírala data o pacientech, kteří podstoupili kardiouchirurgický zákrok za užití MO (viz. příloha č. 9). Jednalo se o zákroky typu náhrady či plastiky aortální, mitrální nebo trikuspidální srdeční chlopně, aortokoronárních bypassů, defektů septa síní nebo různých vzájemných kombinací. Byla použita standardní primární náplň pro systém MO (viz. kap. 2.2.2.). Nemocní museli splňovat podmínku tlakové stability před připojením na systém MO, tedy žádné podávání noradrenalinu, zákrok byl prováděn v normotermii či mírné hypotermii (33- 37oC). Volba způsobu podávání noradrenalinu byla náhodná, kritériem bylo rodné číslo. Pacientům s lichým koncovým číslem byl podáván noradrenalin bolusově, pacientům se sudým koncovým číslem kontinuálně. U každého kontinuálního podávání bylo při spuštění MO podáno bolusově 0,01 mg

noradrenalinu jako prevence počátečních tlakových výkyvů, pak už bylo podávání regulováno pouze kontinuálně.

Získala jsem data o 66 operovaných - 17 žen a 49 mužů ve věku od 29 do 86 let, kteří podstoupili různé kardiochirurgické zákroky (viz. tbl. č. 1 str. 24 ). Průměrná délka trvání mimotělního oběhu byla 125 minut, průměrná délka trvání svorky 74,7 minuty. Jedna pacientka zemřela z důvodu pooperačního kardiálního selhání, z dalšího výzkumu byla tedy vyřazena. Na základě posbíraných dat jsem vytvořila dva soubory. Soubor A byl tvořen 39 pacienty, kterým byl noradrenalin v průběhu MO podáván bolusově, soubor B pak 26 pacienty, kterým byl podáván kontinuálně. Metodou systematického náhodného výběru jsem ze souboru A vybrala stejný počet dat, jaký obsahoval soubor B. Z výchozího souboru A jsem brala každý  $k$ -tý (v tomto případě každý 2.) prvek, jehož hodnotu jsem získala poměrem původního počtu pacientů v souboru A ku počtu požadovanému, tedy počtu pacientů v souboru B. Ve výchozím souboru A byli pacienti seřazeni podle data zákroku, k náhodně zvolené zahajovací hodnotě jsem opakovaně cyklicky přičítala vypočtené  $k$  až do dosažení požadovaného počtu pacientů – tedy 26 pacientů pro každý soubor. [10]

U souboru A i B jsem zaznamenala typ provedeného výkonu, hmotnost, výšku, velikost tělesného povrchu, dobu trvání MO (min), délku trvání svorky (min), množství (mg) a rychlost (mg/hod) podaného noradrenalinu. Po operaci jsem sledovala parametry: celková délka intubace (hod), délka pobytu na jednotce intenzivní péče - JIP (hod) a celková doba pooperační hospitalizace. Výsledné hodnoty pro oba soubory jsem vzájemně statisticky zhodnotila a porovnála.

<b>Výkon</b>	<b>Pacienti s bolusovým podáním Noradrenalinu</b>	<b>Pacienti s kontinuálním podáním Noradrenalinu</b>	<b>Pacienti celkem</b>
Náhrada aortální chlopně - AVR	8	2	10
Aortokoronární bypass (1 a více) - CABG	20	8	28
Mitrální plastika - Mipl	2	1	3
Náhrada mitrální chlopně - MVR	1	1	2
Náhrada mitrální chlopně + plastika trikuspidální chlopně – MVR+Tripl	1	-	1
Náhrada aortální chlopně + aortokoronární bypass (1 a více) – AVR+CABG	3	7	10



Náhrada mitrální chlopně + aortokoronární bypass (1 a více) – MVR+CABG	1	2	3
Bentall – náhrada aortální chlopně + náhrada vzestupné aorty	1	1	2
Náhrada aortální chlopně + plastika mitrální chlopně – AVR+Mipl	1	1	2
Náhrada aortální + mitrální chlopně – AVR+MVR	1	-	1
Defekt septa síní	-	1	1
Disekce aorty + aortokoronární bypass (1 a více) – DisAo+CABG	-	1	1
Náhrada aortální + mitrální chlopně + plastika trikuspidální chlopně – AVR+MVR+Tripl	-	1	1
Reoperace	-	1	1

Tabulka. č. 1 – přehled diagnóz u zkoumaných pacientů

### 3.2. Použité pomůcky a prostředky

Rotační válečková pumpa - Stöckert SIII pump (viz. příloha č. 4. obr. č. 8)

Tepelné jednotky - Stöckert heater cooler system

- Stöckert SIII heater cooler system (viz. příloha č. 4. obr. č. 9)
- Jostra - Heater-Cooler Unit HCU 30 - Dual Heater Cooler (viz. příloha č. 4. obr. č. 10)

Oxygenátor + žilní rezervoár - Medos Hilite 7000 systém rheoparin coated (viz. příloha č. 2. obr. č. 3)

- Maquet Jostra quadrox + VHK 2001 (viz. příloha č. 2. obr. č. 2)

Hadicový set - Medos HLM set for adult

- Maquet Jostra adult pack

Žilní kanyly - Edwards Lifesciences

Aortální kanyly - Edwards Lifesciences

- Medtronic

Monitorovací systém - TRAM – RAC 4A (viz. příloha č. 4. obr. č. 11)

Perfuzor - Braun perfusor segura (viz. příloha č. 4. obr. č. 13)

- Braun perfusor compact (viz. příloha č. 4. obr. č. 12)

Set pro snímání krevního tlaku - Edwards Lifesciences TruWave (Pressure monitoring kit with TruWave disposable pressure transducer - viz. příloha č. 2. obr. č. 5)  
Perfúzní tlaková hadička + injekční stříkačka 50 ml + injekční stříkačka 20ml  
Noradrenalin injekční roztok + fyziologický roztok  
Standardní náplň do systému MO (viz. kap. 2.2.2.)

### **Noradrenalin**

Byla použita léčivá látka Norepinephrini tartras 1,8872 mg (=Norepinephrinum 1,000 mg) v 1 ml injekčního roztoku (1:1000). Norepinephrin v použitých dávkách (viz. příloha č. 6 graf č. 3) vyvolává především zvýšené vychytávání draslíku do buněk kosterní svaloviny, výrazně se zesilují účinky na veškerou cévní a pilomotorickou hladkou svalovinu, dochází ke zvýšení celkového periferního odporu (systolického a diastolického tlaku), k poklesu střevní motility a průtoku krve ledvinami. Po přímém podání do krve je norepinephrin rychle enzymaticky inaktivován v plazmě, v játrech a v ledvinách na inaktivní metabolity, které jsou z 95% vyloučeny močí. Jeho biologický poločas je proto jen asi 1 minuta, doba trvání účinku 1-2 minuty. [11]

### **Měření TK**

Byla použita metoda kontinuálního invazivního měření krevního tlaku. Do pravé či levé arterie radialis se zavádí speciální intraarteriální kanyla, která je na cévní straně zakončena otvorem a na druhé straně spojkou pro připojení k měřicímu čidlu. To se propojí s monitorem, kde se zobrazuje tlaková vlna s aktuální číselnou hodnotou TK. Vnitřek celé kanyly a spojky je vyplněn fyziologickým roztokem, který přenáší hydrodynamickým vedením tlakové změny z lumina cévy směrem k čidlu. Mechanické vlastnosti materiálu, ze kterého je katetr vyroben, jsou primárně nastaveny tak, aby se s katetrem dalo snadno manipulovat - to znamená, že katetry jsou měkké a poddajné. Stěny katetru akumulují energii přenášenou fyziologickým roztokem, dochází tak k útlumu přenášené energie, který je frekvenčně závislý. Energie je z katetru uvolňována také v poněkud jiných časových relacích, než jsou vlastní změny TK. Navíc katetr mění svůj objem v souvislosti s přenášeným tlakem, což do měření přináší další arteficiální hodnoty. Výsledná naměřená hodnota je značně závislá na poloze cévního konce katetru vůči proudu krve, fyziologický roztok taktéž nepředstavuje optimální stlačitelnou tekutinu, takže pohltí část energie krevního tlaku. Měřicí nevýhody se alespoň částečně eliminují pravidelnou kalibrací - proplachováním katetru. [12]

### 3.3. Výsledky

Ke statistickému zhodnocení byl použit program Microsoft Office Excel 2003, k tvorbě grafů program Free Statistics and Forecasting Software. U délky MO a délky svorky byl použit dvouvýběrový t-test s oboustranným rozdělením kvůli statistickému zhodnocení rovnosti doby trvání MO a svorky u porovnávaných skupin pacientů s bolusovým a kontinuálním podáváním noradrenalinu. U ostatních sledovaných parametrů (celkové množství noradrenalinu, rychlost podávání noradrenalinu, délka pobytu na JIP, celková doba hospitalizace od operace do propuštění, délka intubace) byl použit dvouvýběrový t-test s jednostranným rozdělením vzhledem k předpokladu, že u jedné z testovaných skupin byla očekávána vyšší hodnota.

#### **Doba trvání MO (min)**

Z výsledku grafu (viz. příloha č. 5 graf č. 1) obsahujícího údaje o 26 pacientech, kterým byl noradrenalin podáván kontinuálně, a údaje o 26 pacientech, kterým byl podáván bolusově, lze po zhodnocení dvouvýběrovým t-testem s oboustranným rozdělením konstatovat, že test je statisticky významný. Hodnota  $p = 0,0129$  ( $p < 0,05$ ) indikovala statisticky signifikantní rozdíl mezi sledovanými soubory na hladině významnosti 5%. Lze tedy zamítnout hypotézu, že je možno délky MO v obou sledovaných skupinách považovat za shodné. Průměrná délka MO při kontinuálním podávání 144 minut je větší než průměrná délka MO 101 minut při bolusovém podávání noradrenalinu.

#### **Délka trvání svorky (min)**

Z výsledku grafu (viz. příloha č. 5 graf č. 2) obsahujícího údaje o 26 pacientech, kterým byl noradrenalin podáván kontinuálně, a údaje o 26 pacientech, kterým byl podáván bolusově, lze po zhodnocení dvouvýběrovým t-testem s oboustranným rozdělením konstatovat, že test je statisticky významný. Hodnota  $p = 0,0114$  ( $p < 0,05$ ) indikovala statisticky signifikantní rozdíl mezi sledovanými soubory na hladině významnosti 5%. Lze tedy zamítnout hypotézu, že je možno délku svorky v obou sledovaných skupinách považovat za shodnou. Průměrná délka svorky při kontinuálním podávání 88 minut je větší než průměrná délka svorky 58 minut při bolusovém podávání noradrenalinu.

### **Celkové množství noradrenalinu (mg)**

Z výsledku grafu (viz. příloha č. 6 graf č. 3) obsahujícího údaje o 26 pacientech, kterým byl noradrenalin podáván kontinuálně, a údaje o 26 pacientech, kterým byl podáván bolusově, lze po zhodnocení dvouvýběrovým t-testem s jednostranným rozdělením (kontinuální NOR mg > bolus NOR mg) konstatovat, že test je statisticky významný. Hodnota  $p = 0,0042$  ( $p < 0,05$ ) indikovala statisticky signifikantní rozdíl mezi sledovanými soubory na hladině významnosti 5%. Lze tedy potvrdit hypotézu, že je celkové množství noradrenalinu při kontinuálním podávání vyšší než při podávání bolusovým. Průměrné množství noradrenalinu při kontinuálním podávání 1,69 mg je větší než průměrné množství 0,57 mg při bolusovém podávání noradrenalinu.

### **Rychlost podávání noradrenalinu (mg/hod)**

Z výsledku grafu (viz. příloha č. 6 graf č. 4) obsahujícího údaje o 26 pacientech, kterým byl noradrenalin podáván kontinuálně, a údaje o 26 pacientech, kterým byl podáván bolusově, lze po zhodnocení dvouvýběrovým t-testem s jednostranným rozdělením (kontinuální NOR mg/hod > bolus NOR mg/hod) konstatovat, že test je statisticky významný. Hodnota  $p = 0,0044$  ( $p < 0,05$ ) indikovala statisticky signifikantní rozdíl mezi sledovanými soubory na hladině významnosti 5%. Lze tedy potvrdit hypotézu, že je rychlost aplikace noradrenalinu při kontinuálním podávání vyšší než při podávání bolusovým. Průměrná rychlost aplikace noradrenalinu při kontinuálním způsobu podávání 0,76 mg/hod je větší než průměrná rychlost 0,37 mg/hod při bolusovém podávání noradrenalinu.

### **Délka pobytu na JIP (hod)**

Z výsledku grafu (viz. příloha č. 7 graf č. 5) obsahujícího údaje o 26 pacientech, kterým byl noradrenalin podáván kontinuálně, a údaje o 26 pacientech, kterým byl podáván bolusově, lze po zhodnocení dvouvýběrovým t-testem s jednostranným rozdělením (kontinuální NOR mg/hod < bolus NOR mg/hod) konstatovat, že test není statisticky významný. Hodnota  $p = 0,0726$  ( $p > 0,05$ ) neindikovala statisticky signifikantní rozdíl mezi sledovanými soubory na hladině významnosti 5%. Je 7% možnost, že sledované rozdíly jsou způsobeny náhodností výběru analyzované množiny dat. Nelze tedy potvrdit ani vyvrátit hypotézu, že je délka pobytu na JIP při kontinuálním podávání shodná s délkou pobytu na JIP při podávání bolusovým. Průměrnou délka pobytu 114 hodin na JIP při kontinuálním podávání tedy nelze vzhledem k velké variabilitě dat

v tomto případě srovnávat s průměrnou délkou pobytu na JIP 89 hodin při bolusovém podávání noradrenalinu.

### **Celková pooperační hospitalizace (dny)**

Z výsledku grafu (viz. příloha č. 7 graf č. 6) obsahujícího údaje o 26 pacientech, kterým byl noradrenalin podáván kontinuálně, a údaje o 26 pacientech, kterým byl podáván bolusově, lze po zhodnocení dvouvýběrovým t-testem s jednostranným rozdělením (kontinuální NOR mg/hod < bolus NOR mg/hod) konstatovat, že test není statisticky významný. Hodnota  $p = 0,2868$  ( $p > 0,05$ ) neindikovala statisticky signifikantní rozdíl mezi sledovanými soubory na hladině významnosti 5%. Je 28% možnost, že sledované rozdíly jsou způsobeny náhodností výběru analyzované množiny dat. Nelze tedy potvrdit ani vyvrátit hypotézu, že je celková pooperační hospitalizace při kontinuálním podávání shodná s celkovou pooperační hospitalizací při podávání bolusovém. Průměrnou celkovou dobu pooperační hospitalizace 10 dní při kontinuálním podávání tedy nelze vzhledem k velké variabilitě dat v tomto případě srovnávat s průměrnou celkovou dobou pooperační hospitalizace 9 dní při bolusovém podávání noradrenalinu.

### **Celková délka intubace (hod)**

Z výsledku grafu (viz. příloha č. 8 graf č. 7) obsahujícího údaje o 26 pacientech, kterým byl noradrenalin podáván kontinuálně, a údaje o 26 pacientech, kterým byl podáván bolusově, lze po zhodnocení dvouvýběrovým t-testem s jednostranným rozdělením (kontinuální NOR mg/hod < bolus NOR mg/hod) konstatovat, že test není statisticky významný. Hodnota  $p = 0,1955$  ( $p > 0,05$ ) neindikovala statisticky signifikantní rozdíl mezi sledovanými soubory na hladině významnosti 5%. Je 20% možnost, že sledované rozdíly jsou způsobeny náhodností výběru analyzované množiny dat. Nelze tedy potvrdit ani vyvrátit hypotézu, že je celková délka intubace při kontinuálním podávání shodná s celkovou délkou intubace při podávání bolusovém. Průměrnou délka intubace 15 hodin při kontinuálním podávání tedy nelze vzhledem k velké variabilitě dat v tomto případě srovnávat s průměrnou délkou intubace 12 hodin při bolusovém podávání noradrenalinu.

## 4. Diskuze

Porovnávala jsem 52 pacientů, kteří podstoupili kardiochirurgický výkon. Polovině byl během výkonu podáván noradrenalin kontinuálně, druhé polovině byl noradrenalin podáván bolusově. Výběr příslušnosti pacienta k dané skupině byl zcela náhodný.

Průměrná doba trvání MO byla 144 minut při kontinuálním podávání, 101 minut při bolusovém podávání noradrenalinu.

Průměrná délka trvání svorky byla 88 minut při kontinuálním podávání, 58 minut při bolusovém podávání noradrenalinu.

Průměrné množství noradrenalinu bylo 1,69 mg při kontinuálním podávání, 0,57 mg při bolusovém podávání noradrenalinu.

Průměrná délka pobytu na JIP byla 114 hodin při kontinuálním podávání, 89 hodin při bolusovém podávání noradrenalinu.

Průměrná celková doba pooperační hospitalizace byla 10 dní při kontinuálním podávání, 9 dní při bolusovém podávání noradrenalinu.

Průměrná délka intubace byla 15 hodin při kontinuálním podávání, 12 hodin při bolusovém podávání noradrenalinu.

Již z průměrné doby trvání MO prokazatelně vyplývá, že pacienty, kterým byl noradrenalin podáván kontinuálně a bolusově, nelze v tomto případě vzájemně srovnávat. Odlišná délka trvání mimotělního oběhu, odvíjející se od frekvence různých výkonů ( viz. tbl. č. 1 str. 24), ovlivňuje množství podaného noradrenalinu a sledované pooperační parametry tak činí statisticky nevýznamnými. Pro potvrzení mé hypotézy, že kontinuální podávání noradrenalinu má pozitivní dopad na pooperační vazomotorický tonus, čímž dochází ke zkrácení délky intubace, pobytu na JIPu i celkové pooperační hospitalizace, je třeba větší množství dat.

Oproti tomu průměrná rychlost aplikace noradrenalinu při kontinuálním způsobu podávání 0,76 mg/hod a průměrná rychlost 0,37 mg/hod při bolusovém podávání poukazuje na statisticky signifikantní rozdíl. Z níže uvedených hodnot plyne, že v okamžiku neprokazatelného vlivu jednotlivých způsobů podávání na pooperační stav pacienta je alespoň z ekonomického hlediska výhodnější bolusové podávání noradrenalinu.

<i>Způsob podávání</i>	<i>Vybavení</i>	<i>Cena (Kč)</i>	<i>Cena celkem (Kč)</i>
<b>Kontinuální</b>	50 ml stříkačka (1ks)	13,50	
	perfúzní hadička (1ks)	8,40	
	+ perfuzor		
	+ o = 0,76 mg/hod noradrenalinu	10,60	<b>32,50</b>
<b>Bolusové</b>	20 ml stříkačka (1ks)	1,30	
	+ o = 0,37 mg/hod noradrenalinu	5,10	<b>6,40</b>

*Ceny jsou uvedeny pro délku trvání MO 60 min.*

Můžeme tedy konstatovat, že v průměru je kontinuální podávání noradrenalinu pětikrát dražší než podávání bolusové.

## 5. Závěr

V průběhu kardiochirurgických výkonů využívajících mimotělní oběh je k regulaci krevního tlaku běžně užíván hormon noradrenalin podáváný kontinuálním nebo bolusovým způsobem. Smyslem práce bylo vytvořit dva soubory pacientů, z nichž byl každému podáván noradrenalin odlišným způsobem, porovnat jejich vliv na pacientův pooperační vazomotorický tonus a dokázat, že kontinuální podávání je vzhledem k šetrnějšímu řízení krevního tlaku pro pacientův pooperační stav výhodnější.

Na základě statistického zhodnocení lze konstatovat, že zjišťované parametry, délka pooperačního pobytu na jednotce intenzivní péče, celková pooperační hospitalizace a celková délka intubace, vyšly statisticky nevýznamné. Přestože výběr pacientů náležících k oběma zkoumaným skupinám byl zcela náhodný, výskyt diagnóz a následně provedených kardiochirurgických výkonů učinil vzhledem k odlišným průměrným dobám trvání MO (144 minut při kontinuálním podávání, 101 minut při bolusovém podávání noradrenalinu) tyto dvě skupiny vzájemně neporovnatelnými. Pro potvrzení mé hypotézy o pozitivním dopadu kontinuálního podávání noradrenalinu na pacientův pooperační vazomotorický tonus by bylo třeba učinit další výzkum s větším objemem dat.

Přínosem mé práce je však alespoň ekonomické zhodnocení obou způsobů podávání noradrenalinu, kdy lze říci, že bolusové podávání noradrenalinu je až pětikrát levnější a tedy výhodnější.



## 6. Seznam použité literatury

- [1] SCHREIBER, M., a kol.: Funkční somatologie, H&H, Jinočany, 1998.
- [2] FEJFAR, Z., PŘEROVSKÝ, I., a kol.: Klinická fyziologie krevního oběhu, Galén, Praha, 2002.
- [3] LONSKÝ, V., a kol.: Mimotělní oběh v současné klinické praxi. Kardiologická revue : oficiální partner Sdružení ambulantních kardiologů [online]. 2005, roč. 3, č. 2 [cit. 2008-04-29], s. 39-43.
- [4] LONSKÝ, V.: Mimotělní oběh v klinické praxi, Grada Publishing,a.s., Praha, 2004.
- [5] VANĚK, I., a kol.: Kardiovaskulární chirurgie, Nakladatelství Karolinum, Praha, 2002.
- [6] KUNEŠ, P., ŽÁČEK, P., BRTKO, M., a kol.: Reperfuční poškození v kardiochirurgii. 2. část: Úloha cévního endotelu. Cor Vasa, 1997, 39, č. 2, s. 96 – 104.
- [7] CASTHELY, PA., BREGMAN, D.: Cardiopulmonary Bypass: Physiology. Related Complications and Pharmacology. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company, Inc. 1991.
- [8] OHRI, SK., ABEL, PD.: The pathophysiology of nephrourological complications following cardiopulmonary bypass. Perfusion, 1991, 6, p. 79-91.
- [9] GRAVLEE, G.P., DAVIS, R.F., UTLEY, J.R.: Cardiopulmonary Bypass – Principles and Practice, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1993.
- [10] KASAL, P., SVAČINA, Š., a kol.: Lékařská informatika, Karolinum nakladatelství Univerzity Karlovy, Praha, 1998.
- [11] ZENTIVA, a.s., Praha: Noradrenalin léčiva – příbalová informace
- [12] EDWARDS Lifesciences LLC, Irvine, USA: Pressure monitoring kit with TruWave disposable pressure transducer – příbalová informace

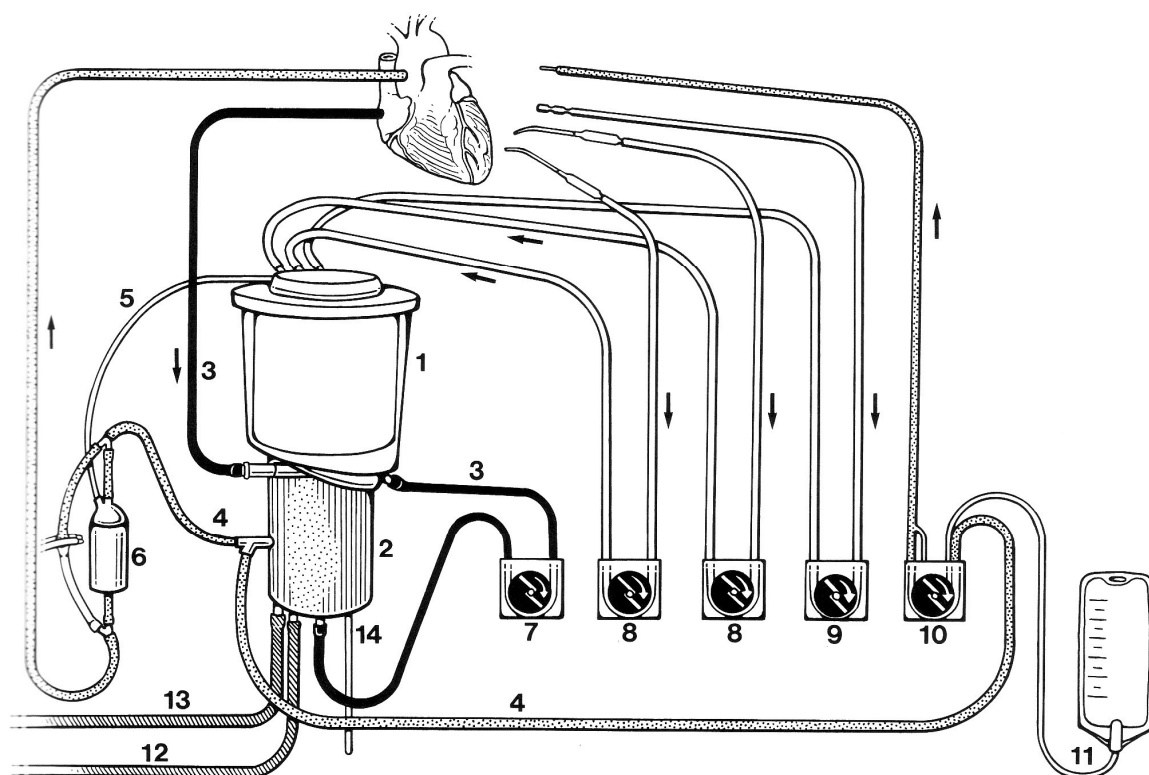
## 7. Seznam příloh

- Příloha č. 1** Obr.č. 1 - Součásti mimotělního oběhu
- Příloha č. 2** Obr.č. 2 - Oxygenátor + žilní rezervoár Maquet Jostra quadrox + VHK 2001  
Obr.č. 3 - Oxygenátor - Medos Hilite 7000 systém rheoparin coated  
Obr.č. 4 - Arteriální filtr  
Obr.č. 5 - Set pro snímání krevního tlaku
- Příloha č. 3** Obr. č. 6 - Bolusové podávání noradrenalinu  
Obr. č. 7 - Kontinuální podávání noradrenalinu
- Příloha č. 4** Obr.č.8 - Stöckert SIII pump  
Obr.č.9 - Stöckert SIII heater cooler systém  
Obr.č.10 - Jostra - Heater-Cooler Unit HCU 30 - Dual Heater Cooler  
Obr.č.11 - Monitorovací systém - TRAM – RAC 4A
- Příloha č. 5** Graf č. 1 - Délka MO  
Graf č. 2 - Délka svorky
- Příloha č. 6** Graf č. 3 - Celkové množství noradrenalinu  
Graf č. 4 - Rychlost podávání noradrenalinu
- Příloha č. 7** Graf č. 5 - Délka pobytu na JIP  
Graf č. 6 - Celková pooperační hospitalizace
- Příloha č. 8** Graf č. 7 - Celková délka intubace
- Příloha č. 9** Záznam o podávání noradrenalinu

## Příloha č. 1

obr. č. 1

### Součásti mimotělního oběhu



- |                                                               |                                             |                                     |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Kardiotomický rezervoár                                    | 6. Arteriální filtr                         | 10. Kardioplegická pumpa            |
| 2. Membránový oxygenátor                                      | 7. Arteriální pumpa                         | 11. Kardioplegie                    |
| 3. Žilní linka                                                | 8. Pumpa pro koronární sání                 | 12. Přívodná hadice s vodou         |
| 4. Arteriální linka                                           | 9. Pumpa pro srdeční dekompresi (ventování) | 13. Odvodná hadice s vodou          |
| 5. Linka spojující arteriální filtr a kardiotomický rezervoár |                                             | 14. Přístupová linka pro směs plynů |

## Příloha č. 2



*obr.č.2 - oxygenátor + žilní rezervoár  
Maquet Jostra quadrox + VHK 2001*



*obr.č.3 - oxygenátor - Medos Hilite 7000  
systém rheoparin coated*



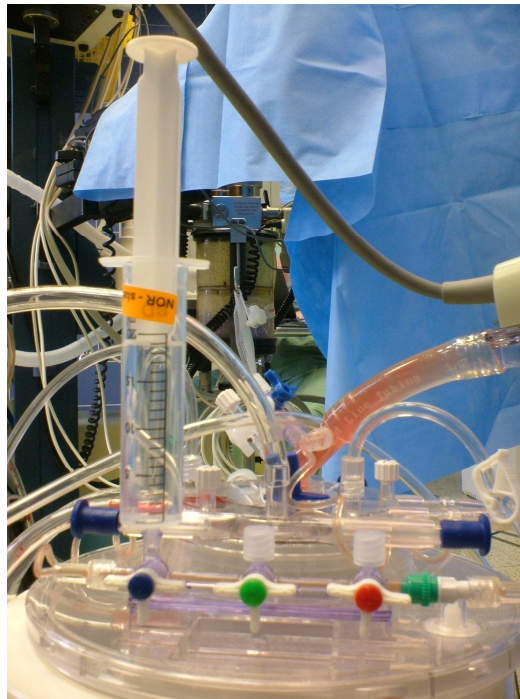
*obr.č.4 – arteriální filtr*



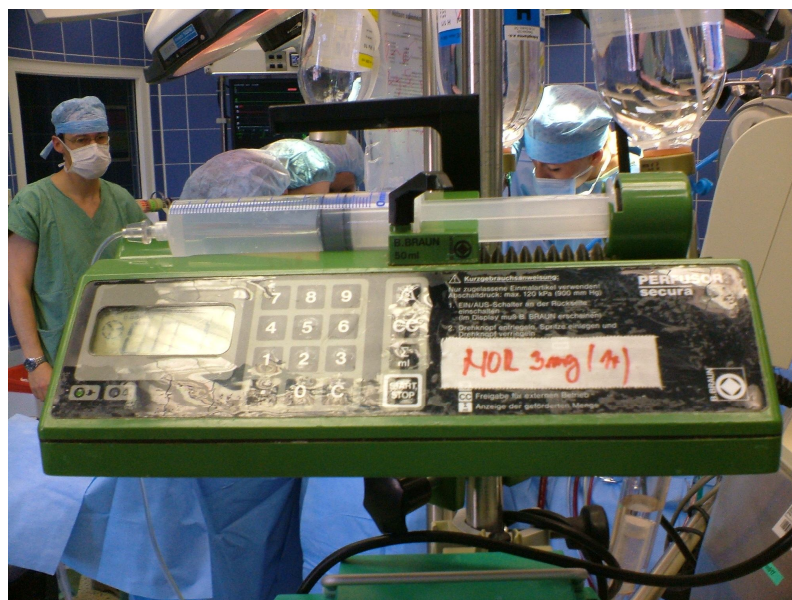
*obr.č.5 - set pro snímání krevního tlaku*

### Příloha č. 3

obr. č. 6 – bolusové podávání noradrenalinu



obr. č. 7 – kontinuální podávání noradrenalinu



**Příloha č. 4**



*obr.č.8 - Stöckert SIII pump*



*obr.č.9 - Stöckert SIII heater cooler system*



*obr.č.10 - Jostra - Heater-Cooler Unit HCU 30 - Dual Heater Cooler*



*obr.č.11 - Monitorovací systém - TRAM - RAC 4A*



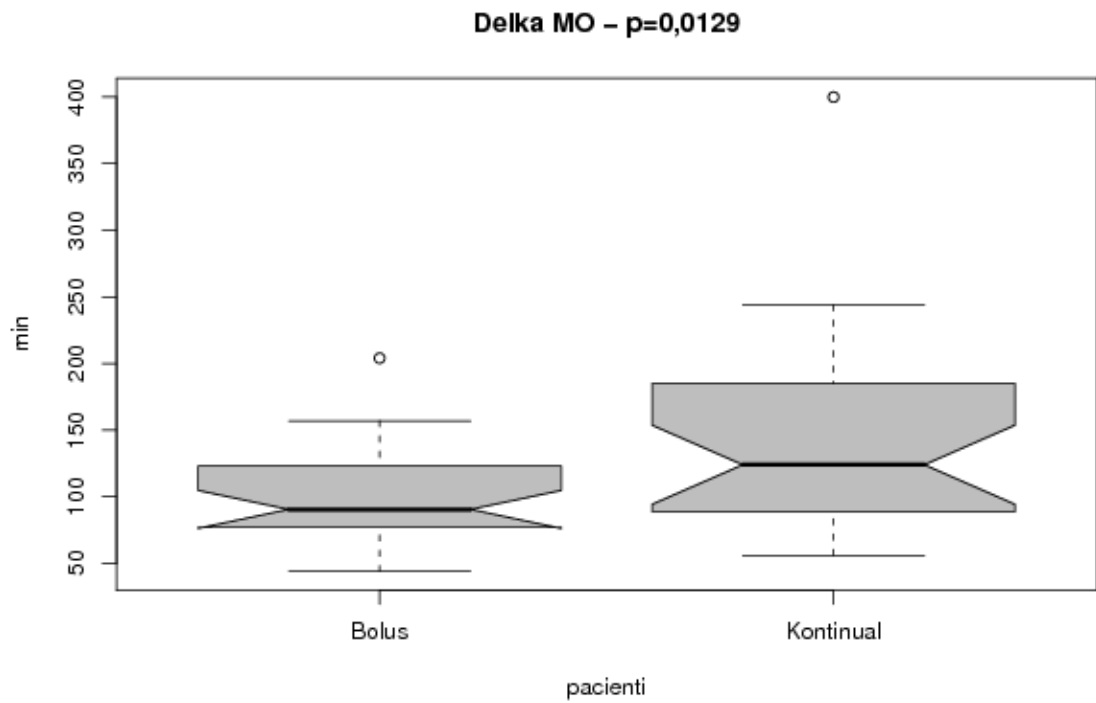
*obr.č.12 - Braun perfusor compact*



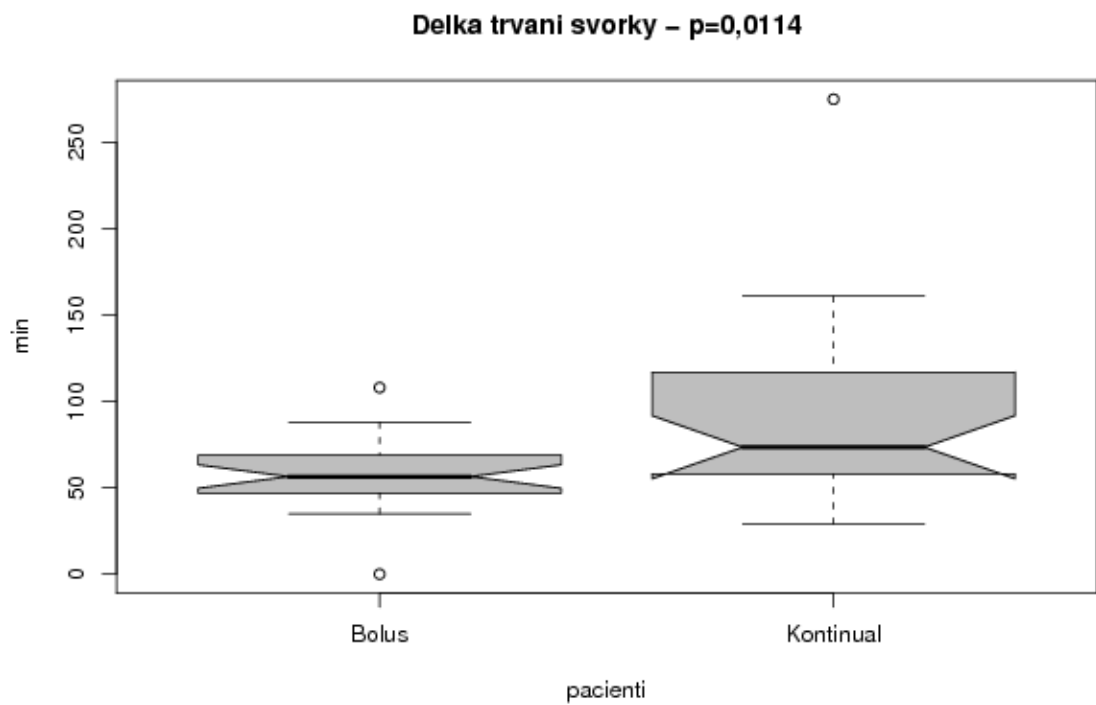
*obr.č.13 - Braun perfusor segura*

## Příloha č. 5

Graf č. 1 – Doba trvání MO

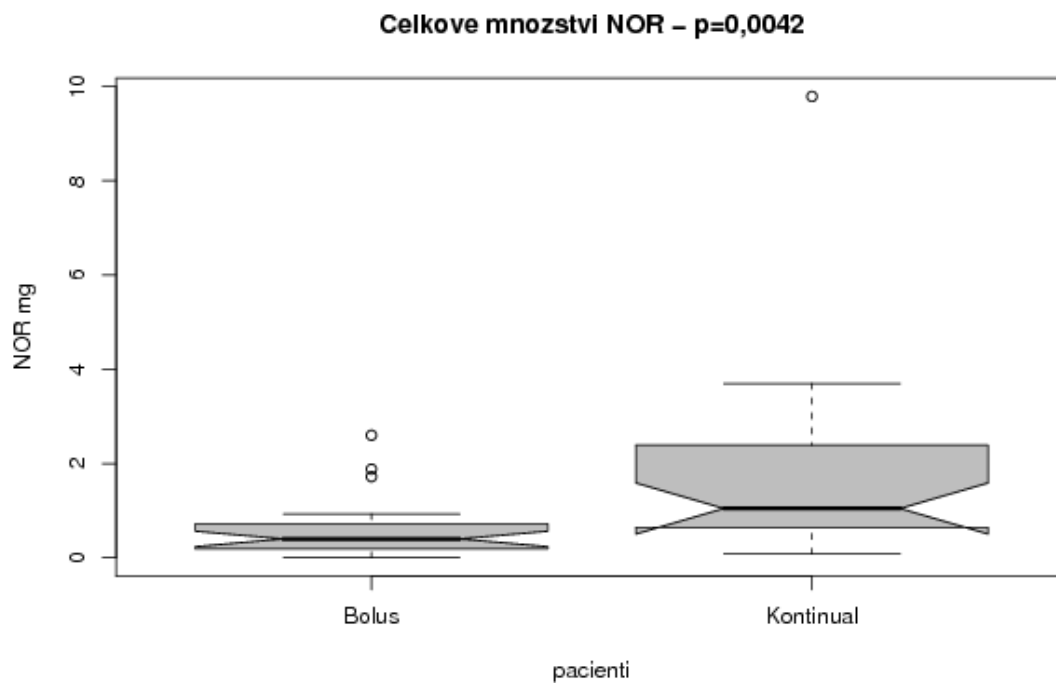


Graf č. 2 – Délka trvání svorky

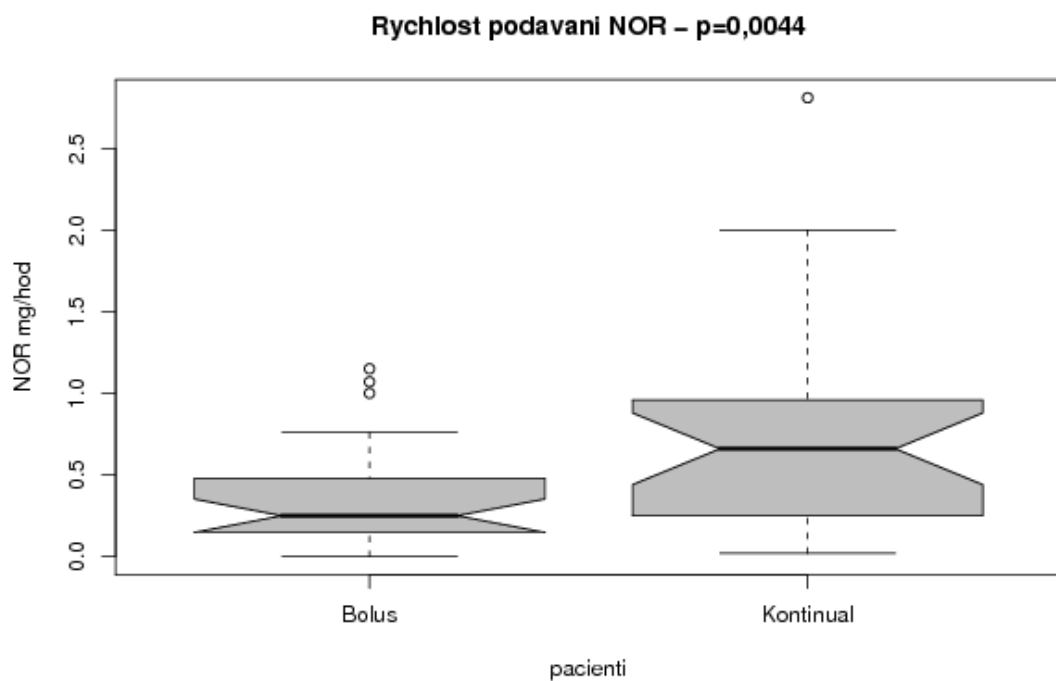


## Příloha č. 6

Graf č. 3 – Celkové množství noradrenalinu



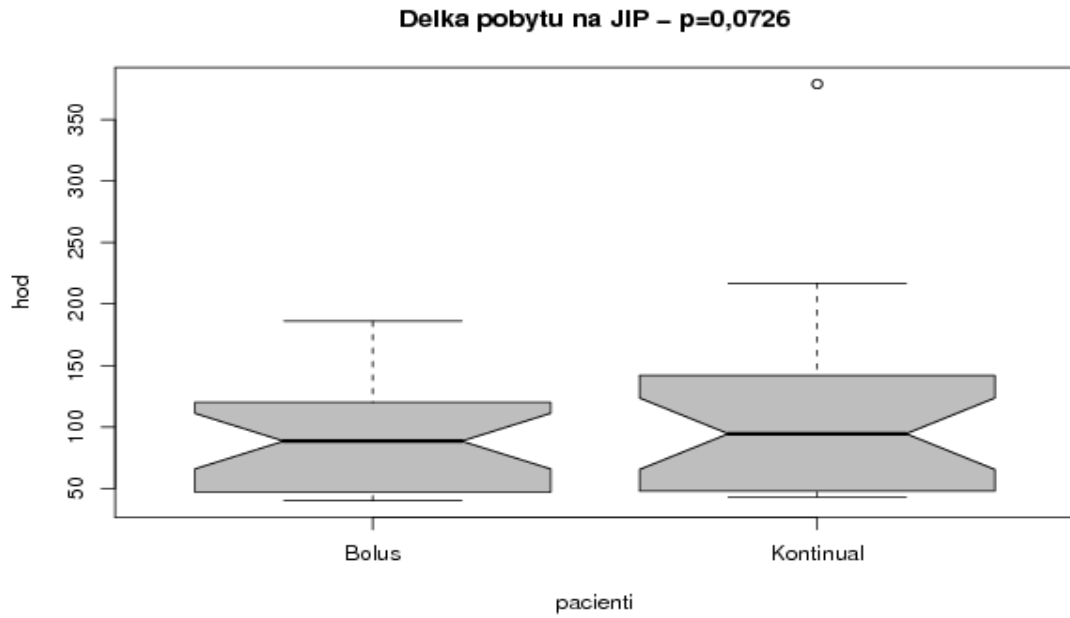
Graf č. 4 – Rychlost podávání noradrenalinu





## Příloha č. 7

Graf č. 5 – Délka pobytu na JIP

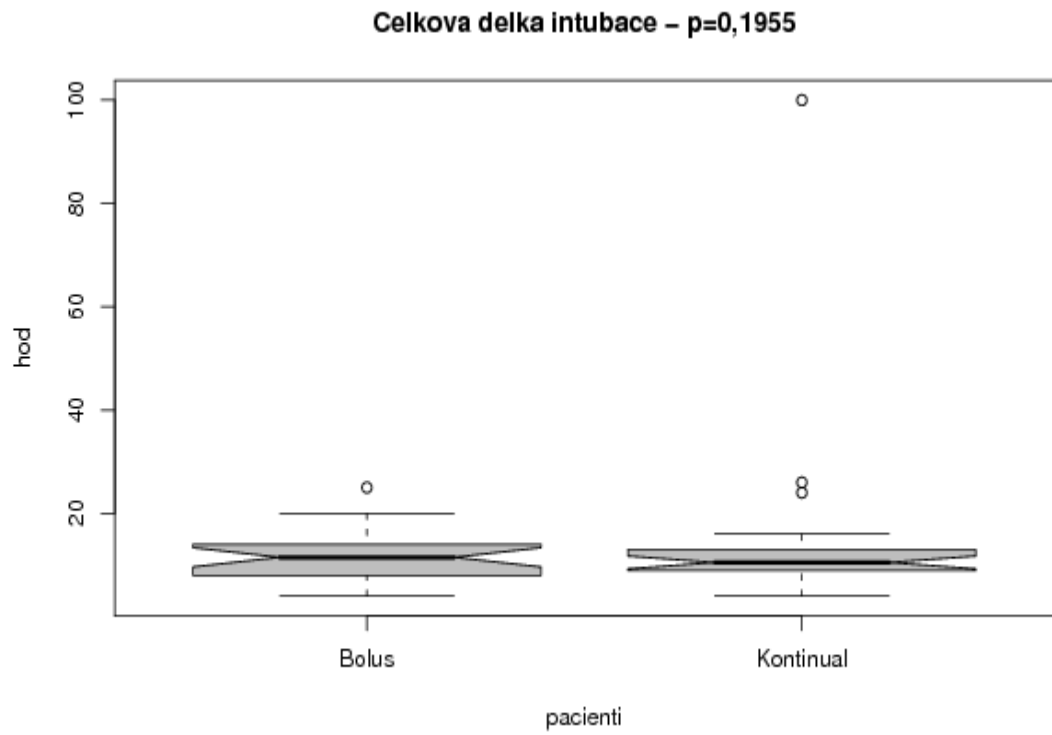


Graf č. 6 – Celková pooperační hospitalizace



## Příloha č. 8

Graf č. 7 – Celková délka intubace



**Příloha č. 9**

**Záznam o podávání noradrenalinu**

Jméno a příjmení: Rodné číslo:		Datum:	
Výkon:		MO	SV
Hmotnost:	Výška:	Povrch:	

Kontinuální podávání noradrenalinu:

Čas	Rychlost podávání	Poměr *	Čas	Rychlost podávání	Poměr *
Celkové množství (ml):					

Bolusové podávání noradrenalinu:

Poměr +	Množství (ml)	Poměr +	Množství (ml)

Délka pobytu na RES (hod): Dny od operace do propuštění:	Délka intubace (hod):	Poznámky:

\* S - standardní NOR (mg) = 3x hmotnost (kg)/ 100

+ S - standardní NOR/F<sub>1/1</sub> - 1:9

Před MO žádné podávání Noradrenalinu!